



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70939

(13) C2

(51) 7 A61K47/48,33/26,

A61P7/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЗАЛІЗО-ДЕКСТРАНОВА СПОЛУКА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ АБО ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА,
СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

(21) 2000095459
(22) 24.03.1999
(24) 15.11.2004
(86) PCT/DK99/00160, 24.03.1999
(31) 0420/98
(32) 25.03.1998
(33) DK
(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.
(72) Андреасен Ганс Берг, DK, Крістенсен Ларс , DK
(73) ФАРМАКОСМОС ХОЛДІНГ А/С, DK
(56) GB A 1076219 19.07.1967
GB A 1040467 24.08.1966
(57) 1. Залізо-декстранова сполука для використання як компонента в терапевтичній композиції для профілактики або лікування дефіциту заліза у тварин або людей шляхом парентерального введення, яка являє собою гідрований декстран з середньомасовою молекулярною масою (Мм) 700-1400 дальтонів, краще - приблизно 1000 дальтонів та середньочисловою молекулярною масою (Мч) 400-1400 дальтонів, причому 90 % мас. декстрану має молекулярну масу меншу за 2700 дальтонів, а 10 % мас. фракції декстрану, що має найбільшу молекулярну масу, має молекулярну масу меншу за 3200 дальтонів, при цьому вказаний гідрований декстран було піддано очищенню за допомогою мембранних процесів з числом відсікання 340-800 дальтонів, який перебуває в стабільному сполученні з оксигідроксидом заліза.
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою єдину або часткову складову сухого порошку.
3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що порошок, в якому вказана сполука є єдиною або частковою складовою, має вміст заліза 15-45 % мас./об.
4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона є розчиною або диспергованою у водній рідині.
5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що вона є розчиною або диспергованою у водній рідині в такій кількості, що вміст заліза в одержаному розчині або дисперсії складає 5-20 % мас./об.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що її використовують для приготування терапевтичної композиції для профілактики або

2

лікування дефіциту заліза у тварин або людей шляхом парентерального введення.

7. Спосіб одержання залізо-декстранової сполуки за п. 1, в якому молекулярну масу декстрану зменшують шляхом гідролізу, а декстран гідрують для перетворення функціональних альдегідних груп на спиртові групи, після цього гідрований декстран у формі водного розчину комбінують з принаймні однією водорозчинною сіллю заліза, до одержаного розчину додають основу для утворення гідроксиду заліза, а одержану суміш нагрівають для перетворення гідроксиду заліза на оксигідроксид заліза як асоціативну сполуку з декстраном, **який відрізняється** тим, що після гідролізу, але перед сполученням з водорозчинною сіллю заліза, декстран очищують за допомогою одного чи більше мембранних процесів з числом відсікання, яке дозволяє затримувати декстран з молекулярною масою більше 2700 дальтонів, з можливістю проведення додаткового гідролізу та одного або більше мембранних процесів з числом відсікання 340-800 дальтонів.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що включає наступні стадії:

приготування водного розчину, що містить кінцевий гідрований декстран і принаймні одну водорозчинну сіль заліза,
регулювання рН вказаного водного розчину до рівня вище 10 шляхом додавання основи,
нагрівання суміші до температури вище 100°C, доки вона не перетвориться на чорний або темно-коричневий колоїдний розчин, який можна піддавати фільтрації крізь фільтр з розмірами отворів 0,45 мкм, та

очищення і стабілізацію розчину, використовуючи фільтрацію, нагрівання та мембранні процеси з додаванням одного чи більше стабілізаторів, і необов'язково висушування розчину для одержання бажаної залізо-декстранової сполуки у формі стабільного порошку.

9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що гідрування декстранів проводять за допомогою боргидриду натрію у водному розчині.

10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що стабілізація включає в себе додавання принаймні однієї солі органічної оксикислоти, переважно вибраної з цитратів.

(13) C2

(11) 70939

(19) UA

11. Спосіб одержання рідини для ін'єкцій, що містить сполуку за п. 1, який **відрізняється** тим, що вказану сполуку у формі сухого порошку розчиняють у водному середовищі, регулюють рН, якщо в цьому є потреба, необов'язково додають стабілізатор, стерилізують рідину шляхом фільтрації перед заповненням ампул чи флаконів або піддають обробці в автоклаві після заповнення ампул чи флаконів.

12. Спосіб одержання рідини для ін'єкцій, що містить сполуку за п. 1, який **відрізняється** тим, що рідину, одержану згідно зі способом за п. 7, очищують, регулюють вміст заліза і рівень рН, стабілізують і стерилізують шляхом фільтрації перед заповненням ампул чи флаконів або піддають обробці в автоклаві після заповнення нею ампул чи флаконів.

Анемія, спричинена дефіцитом заліза, описана як один з поширених, можливо найпоширеніших, патологічних станів у людей, якщо розглядати це на світовому рівні. Також в сучасному скотарстві, яке базується на стійловому вирощуванні свиней та інших сільськогосподарських тварин, анемія, спричинена дефіцитом заліза, також є проблемою, якщо не вживати упереджувальних профілактичних заходів.

Хоча анемію, спричинену дефіцитом заліза, можна часто попередити або лікувати шляхом орального введення препаратів, що містять залізо, в багатьох випадках краще використовувати препарати заліза для парентерального введення, щоб уникати коливань у біодоступності, які є типовими для препаратів, призначених для орального введення, та досягати при цьому ефективних результатів.

Таким чином протягом багатьох років ветеринари та лікарі могли застосовувати препарати заліза для парентерального введення, тобто підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення.

Хоча різні сполуки, що містять залізо, застосовувались або пропонувались для використання як компоненти в препаратах для введення шляхом здійснення парентеральних ін'єкцій, найпоширенішими сьогодні препаратами є такі, що містять комбінований продукт оксигідроксиду заліза (або гідроксиду заліза) в сполученні з декстраном. Декстран являє собою полімерний карбогідрат, який виробляють мікроорганізми *Leuconostoc mesenteroides*.

Зрозуміло, що препарат заліза для парентерального введення повинен відповідати деяким вимогам, включаючи готовність заліза брати участь у синтезі гемоглобіну, відсутність загальних чи локальних побічних ефектів та стабільність при зберіганні, яка забезпечує тривалий термін зберігання при кімнатній температурі.

Препарати залізо-декстран для лікування анемії постачаються на ринок протягом десятиріч, при цьому пропонується безліч модифікацій щодо способу одержання та вибору вихідних матеріалів для поліпшення стабільності таких препаратів та зменшення побічних ефектів при їх введенні.

Можна навести приклади патентів, які стосуються цих проблем:

У US 2885393 (1959) описується спосіб одержання комплексу залізо-декстран, в якому середня молекулярна маса декстрану складає від 30000 до 80000 дальтонів або менше. З цього патенту не-

зрозуміло, чи придатні ці комплекси для лікування людей.

У US RE 24642 (1959), який наводиться шляхом посилення, наводяться докладні рекомендації щодо вимог щодо приготування розчину заліза, призначеного для внутрішньом'язової ін'єкції. У патенті описано в основному неіоногенний комплекс гідроксиду заліза з декстраном, який має характеристичну в'язкість, що складає приблизно 0,025-0,25 при 25°C, а також описано спосіб одержання такого комплексу шляхом контактування декстрану з гідроксидом заліза, що утворюється *in situ*, в результаті реакції між сіллю заліза та лужною основою. У патенті не наводиться ніяких даних про бажану молекулярну масу декстрану і не пропонується ніякої хімічної модифікації декстрану, крім його часткової деполімеризації.

US 3093545 (1963). У цьому патенті описуються деякі подробиці, такі як температури та рівні рН, які використовують для поліпшеного способу одержання продукту, дуже схожого на той, який було описано у попередньому патенті.

У GB 1200902 (1970) вказується, що на відміну від одержання гідроксиду заліза *in situ*, гідроксид заліза краще одержувати в контрольованих умовах заздалегідь, оскільки такий гідроксид заліза буде легко утворювати комплекси з декстраном. Вказується, що не тільки частково деполімеризований декстран з молекулярною масою 500-50000, але переважно з масою в межах, наприклад, 1000-10000 дальтонів, а також і модифіковані форми або похідні декстрану, такі як гідровані декстриани або окиснені декстриани, чи декстриани після проведення лужної обробки, являють собою предмет для розгляду як потенційні кандидати для подальшого використання. Однак єдиними декстранами, що були описані, є відповідно окиснені декстриани з молекулярною масою 3000-5000 дальтонів. Гідроксид заліза одержують до контакту з декстраном. Це означає, що кінцевий продукт складається з оксигідроксиду заліза, на якому декстран утворює покриття, на відміну від більш гомогенних продуктів, утворених шляхом осадження гідроксиду заліза *in situ*, тобто - в присутності декстрану.

У DK 117730 (1970) описується спосіб, в якому гідрований декстран з молекулярною масою 2000-10000 дальтонів вступає в реакцію з гідроксидом заліза у водному середовищі. Середня молекулярна маса декстрану, який використовують в прикладах практичного втілення винаходу, не вказується. Однак вказано, що характеристична в'язкість становить приблизно 0,05, що дозволяє

віднести молекулярну масу приблизно до 5000 дальтонів.

У DK 122398 (1972) також описується застосування гідрованого декстрану для одержання комплексних сполук з гідроксидом заліза, крім того там також пояснюється, що це призводить до одержання значно нижчого рівня токсичності ніж той, який спостерігається при використанні негідрованого декстрану. Предметом винаходу є спосіб, в якому вологий гідроксид заліза змішують з сухим гідрованим декстраном, а після необов'язкового додавання лимонної кислоти чи її солі, суміш нагрівають і піддають очищенню.

У US 3697502 (1972) описується спосіб одержання препарату залізо-декстран, в якому до декстрану додають лимонну кислоту з одночасним додаванням розчину гідроксиду лужного металу та розчину хлориду заліза. Середня молекулярна маса декстрану знаходиться в межах від 3000 до 20000 дальтонів. Декстран, який використовують в прикладах практичного втілення винаходу, відповідно має молекулярну масу 7000-10000 дальтонів.

У DK 129353 (1974) описується аналогічний спосіб одержання комплексу залізо-декстран при середній молекулярній масі декстрану максимум 50000 дальтонів, причому кінцеві групи полімерних ланцюгів були модифіковані для перетворення відновної кінцевої групи безводної глюкози у відповідну групу карбонової кислоти. Хоча межі, вказані для молекулярної маси декстрану дуже широкі, а саме - від 500 до 50000 дальтонів, найкраща молекулярна маса знаходиться в межах від 1000 до 10000 дальтонів, при цьому лише в одному з прикладів практичного втілення винаходу вказується молекулярна маса декстрану, що становить 5000 дальтонів.

DK 129942 (1974) схожий на вищевказаний патент DK і стосується одержання комплексів гідроксиду заліза з декстраном - гептоновою кислотою або декстрином - гептоновою кислотою. Гептонові кислоти одержують шляхом гідролізу відповідних ціангідридів.

Обидва патенти US 4827945 (1989) та 5102652 (1992) стосуються суперпарамагнітних оксидів металів, таких як оксиди заліза, покритих або сполучених з полімерними матеріалами, такими як декстран. Полімер контактують з сумішшою оксидів металу на двох різних стадіях окиснення для одержання суперпарамагнітного комбінованого продукту, причому весь оксид металу згодом піддають окисненню в найвищу з усіх стадій окиснення. Продукт особливо корисний як контрастний агент при одержанні зображень методом магнітного резонансу в медичній діагностиці. Однак там також вказується, що продукти можна використовувати для лікування анемії, спричиненої дефіцитом заліза. Молекулярна маса полімерів, включаючи карбогідрати, таких як декстран переважно становить 5000-250000 дальтонів.

У патент GB 1076219 описується одержання препарату заліза шляхом сполучення гідроксиду заліза з комплексоутворювальним агентом, який складається з сорбіту, глюконової кислоти та олігосахариду у певній пропорції, причому сорбіт є домінуючим компонентом. В одному з прикладів,

які наводяться в описі винаходу, як олігосахарид використовують гідрований декстран з середньою молекулярною масою приблизно 1000 дальтонів. З опису способу одержання цього декстрану можна зробити висновок, що вміст компонентів з малою молекулярною масою повинен бути великим. У зв'язку з даним винаходом навіть більш важливо, як пояснюється далі, щоб під час комплексоутворення була присутня велика кількість гідрованого мономера декстрану, тобто сорбіту.

Незважаючи на деякі спроби, спрямовані на поліпшення препаратів залізо-декстран для лікування анемії, які знайшли своє відображення у вищевказаних патентах, препарати, одержані згідно з рівнем техніки, все ще мають недоліки. Це є результатом того, що у деяких хворих препарати можуть викликати затримку підвищеної чутливості організму, або спричинити серйозні анафілактичні ефекти, які можуть призвести, наприклад, до задишки, гіпотензії, нападу та смерті. Також можуть спостерігатись і інші токсичні реакції. Крім того деякі препарати, відомі з рівня техніки, не відповідають сучасним вимогам щодо стабільності. Недостатня стабільність може стати причиною перетворення рідини на гель, або осадження гідроксиду чи оксигідроксиду заліза.

На основі досліджень, дослідів та практичних експериментів ми зрозуміли, що вищевказані недоліки пов'язані з присутністю недостатньо гідролізованого декстрану з відносно великою молекулярною масою, хоча і в невеликих кількостях, в декстрані, що використовується як вихідний матеріал, а також з наявністю в ньому сахаридів з низькою молекулярною масою.

Усі визнають, що декстрини з великою молекулярною масою несуть у собі більший ризик щодо виникнення анафілактичних реакцій, ніж декстрини з малою молекулярною масою. Дійсно, сучасною практикою є зменшення ризику анафілактичних реакцій при вливанні клінічних декстранів шляхом попереднього лікування хворого, яке передбачає ін'єкцію декстрану з малою молекулярною масою, такого як декстран з середньомасовою молекулярною масою (Мм) приблизно 1000 дальтонів.

Приготування декстрану звичайно передбачає кислотний гідроліз декстранів з більшою молекулярною масою, після чого проводять операції виділення та очищення, включаючи осадження декстрану, наприклад, з водного розчину шляхом додавання, наприклад, спирту.

При такому осадженні в осад випадають не тільки бажані декстранові складові, але також і будь-який декстран з більшою молекулярною масою, тому одержана декстранова складова часто містить декстрини з великою молекулярною масою, які не були розщеплені в процесі проведеного раніше кислотного гідролізу.

Оскільки навіть дуже малі концентрації декстранів з великою молекулярною масою здатні викликати непередбачені і часто доволі серйозні анафілактичні реакції, особливістю даного винаходу є те, що запропоновано ліквідувати присутність таких декстранів шляхом заміни або доповнення звичайних методів осадження мембранними процесами, здатними дуже ефективно зменшити присутність декстранів з великою молекулярною

масою перед тим, як бажана декстранова складова вступить в реакцію зі сполуками заліза.

Однак автори експериментально довели, що вилучення декстранів з більшою молекулярною масою з бажаної декстранової складової, яка має середньомасовою молекулярною масою, наприклад 1000 дальтонів, не гарантує, що одержаний комплекс залізо-декстран буде нетоксичним та стабільним. Також було встановлено, що присутність карбогідратів з малою молекулярною масою, таких як моносахариди, в результаті процесу гідролізу створює труднощі.

Присутності таких сахаридів до цього часу приділялося мало уваги. Однак, коли декстран, що містить такі сахариди, вступає в реакцію з залізом при осадженні гідроксиду заліза в розчині, утворюються не тільки асоціативні сполуки залізо-декстран, але також і сахариди вступають в реакцію сполучення з залізом і утворюють комплексні чи асоціативні сполуки.

Однак ці сполуки заліза з сахаридами менш стабільні, ніж сполуки залізо-декстран, причому у водному розчині вони викликають утворення певної концентрації вільних іонів заліза та сахаридів з малою молекулярною масою, таких як глюкоза.

Як добре відомо, вільні іони заліза мають токсичну дію, коли вони присутні в препаратах для парентерального введення. Крім того було виявлено, що не тільки іони заліза, але і сахариди з малою молекулярною масою призводять до нестабільності водного розчину залізо-декстран внаслідок реакцій осадження і/або гелеутворення, які можуть призвести до повного затвердіння розчину протягом днів чи місяців. Крім того присутність сахаридів з малою молекулярною масою ймовірно збільшує парентеральну токсичність розчину залізо-декстран тому, що сахариди вступають в процес зв'язування сполук заліза з декстраном і утворюють вільні або лише слабо зв'язані іони заліза. Хоча реакція сполучення між сахаридами з малою молекулярною масою та сполуками заліза, як видно з наведеного вище, є доволі слабкою, вона є достатньою, щоб стати перешкодою ефективному вилученню сахаридів та вільних сполук заліза в процесі діалізу, що являє собою завершальну стадію обробки, якій зазвичай піддають розчин залізо-декстран. Таким чином ще однією характерною особливістю винаходу є те, що декстранову складову треба очистити шляхом використання мембранних процесів, які вилучають сахариди з малою молекулярною масою перед тим, як її буде використано в реакції, в якій будуть утворені комплекс, що містить залізо або асоціативні сполуки.

Таким чином, даний винахід стосується сполук залізо-декстран з надзвичайно малою ймовірністю побічних ефектів, задовільною стабільністю, яка зберігається також під час стерилізації та зберігання їх як водних розчинів, при цьому сполука залізо-декстран може бути використана як компонент в терапевтичній композиції для профілактики або лікування дефіциту заліза у тварин чи людей шляхом парентерального введення, причому сполука залізо-декстран відрізняється тим, що вона містить гідрований декстран з середньомасовою молекулярною масою (Мм) приблизно від 700 до 1400 дальтонів, краще - приблизно 1000 дальто-

нів, середньою числовою молекулярною масою (М_ч) від 400 до 1400 дальтонів, при цьому 90%мас. декстрану має молекулярну масу, меншу за 2700 дальтонів, а Мм 10% фракції декстрану, що має найбільшу молекулярну масу, становить менше 3200 дальтонів, при цьому вищевказаний гідрований декстран було піддано очищенню мембранними процесами з числом відсікання від 340 до 800 дальтонів, які перебувають в стабільному сполученні з оксигідроксидом заліза. У контексті даного винаходу терміни «середньомасова молекулярна маса» та «середньочислова молекулярна маса» означають відповідну середню молекулярну масу під час утворення комплексів на основі всіх молекул декстрану від мономера і вище.

Ймовірною причиною того, чому декстрини з вищевказаним розподілом молекулярної маси не знайшли комерційного застосування у виробництві сполук залізо-декстран є те, що присутності сахаридів з малою молекулярною масою, яка є причиною токсичності та низької стабільності, не приділялося належної уваги, крім того належної уваги не приділялося також і тому факту, що декстрини з середньомасовою молекулярною масою приблизно 1000 дальтонів краще засвоюються організмом тварини або людини, ніж декстрини з більшою молекулярною масою, які звичайно використовують в препаратах заліза.

При використанні для парентерального введення сполуку, про яку йде мова, розчиняють або диспергують у водній рідині і її можна у такій формі постачати на ринок, причому, краще, коли вміст заліза становить 5-20% мас/об. З іншої сторони, сполука є достатньо стабільною для висушування без погіршення її властивостей за допомогою звичайного процесу висушування, такого як висушування розпиленням, а тому сполуку можна також постачати на ринок у чистому вигляді, або у формі складової сухого порошку. Вміст заліза буде звичайно складати 15-45%мас/об.

В декстранах з відносно малою молекулярною масою, як тих, що розглядаються згідно з даним винаходом, вплив кінцевих груп (частково гідровані альдегідні групи) на полімерні ланцюги є більш виразним, ніж у декстранів з більшою молекулярною масою, оскільки в залежності від маси число функціональних кінцевих груп є вищим. Ці функціональні кінцеві групи проявляють тенденцію до підвищення нестабільності через реакції, в які залучаються Fe^{3+} та сахариди з малою молекулярною масою. Таким чином, відсутність Fe^{3+} та сахаридів з малою молекулярною масою є навіть важливішою, ніж коли справа буде стосуватись декстранів з більшою молекулярною масою. Винахід також включає спосіб одержання сполуки залізо-декстран, описаної вище, причому цей спосіб включає наступні етапи:

Молекулярну масу декстрану зменшують шляхом гідролізу, при цьому декстрин гідрують для перетворення функціональних альдегідних кінцевих груп на спиртові групи; гідрований декстран у формі водного розчину сполучають з принаймні однією водорозчинною сіллю заліза; після цього до одержаного розчину додають основу для утворення гідроксиду заліза; одержану суміш нагрівають для перетворення гідроксиду заліза в оксигід-

роксид заліза як асоціативну сполуку з декстраном, при цьому спосіб відрізняється тим, що після гідролізу, але перед сполученням з водорозчинною сіллю заліза, декстрин піддають очищенню за допомогою одного чи більше мембранних процесів з використанням мембрани з числом відсікання, придатним для затримання декстрану з молекулярною масою вищою ніж 2700 дальтонів з можливістю подальшого гідролізу і одним або більше мембранними процесами, використовуючи мембрани з числом відсікання відсікання в межах від 340 до 800 дальтонів.

Кращий варіант втілення процесу включає:

одержання водного розчину, що містить очищений гідрований декстран і принаймні одну водорозчинну сіль заліза;

регулювання рівня pH вказаного водного розчину до рівня вище 10 шляхом додавання основи; нагрівання суміші до температури вище 100°C до перетворення її на чорний або темно-коричневий колоїдний розчин, який можна фільтрувати крізь фільтр з розмірами отворів 0,45мкм;

подальше очищення та стабілізацію, використовуючи при цьому фільтрацію, нагрівання та мембранні процеси та додавання одного чи більше стабілізаторів та необов'язково висушування розчину для одержання бажаної сполуки залізо-декстран як стабільного порошку. Розчини для ін'єкції можуть бути одержані шляхом повторного розчинення цього порошку, регулювання рівня pH, стерилізації шляхом фільтрації і заповнення одержаним розчином ампул або флаконів. Стерилізацію можна завершити шляхом обробки заповнених ампул чи флаконів в автоклаві.

Альтернативно стадію висушування пропускають і розчин для ін'єкцій одержують з очищеного розчину без проміжної стадії висушування.

Ще в одному кращому варіанті втілення винаходу гідрування декстрану здійснюють за допомогою боргідриду натрію у водному розчині.

Стабілізація може відбуватися шляхом додавання солі органічної оксикислоти, краще - цитрату.

Винахід також включає в себе застосування сполуки, яка містить або включає гідрований декстран з середньомасовою молекулярною масою 700-1400 дальтонів, краще - приблизно 1000 дальтонів, середньочисловою молекулярною масою (Мч) від 400 до 1400 дальтонів, при цьому 90%мас. декстрану має молекулярну масу, меншу за 2700 дальтонів, а Мм 10% фракції декстрану, що має найбільшу молекулярну масу, становить менше ніж 3200 дальтонів, які перебувають у стабільному сполученні з оксигідроксидом заліза, причому вищевказаний гідрований декстран було піддано очищенню мембранними процесами з числом відсікання 340-800 дальтонів, для приготування терапевтичної композиції для парентерального введення для профілактики або лікування дефіциту заліза у тварин або людей.

Далі винахід ілюструють приклади, які його не обмежують.

Приклад 1

(i) Гідрування та гідроліз декстрану

2522кг гідролізованого декстрану у формі пермеату після пропускання крізь мембрану з числом

відсікання <5000 дальтонів гідролізують при pH 1,5 та температурі 95°C.

За гідролізом стежили за допомогою гелепроникаючої хроматографії (ГПХ) і закінчували його, коли молекулярна маса матеріалу, який піддавали гідролізу, досягла бажаної величини, тобто середньомасова молекулярна маса складала 700-1400 дальтонів.

В результаті гідролізу одержали декстран з малою молекулярною масою, але при цьому також утворилась глюкоза. Після охолодження і нейтралізації вміст глюкози та олігомерів з малою молекулярною масою зменшують за допомогою мембранних процесів з числом відсікання 340-800 дальтонів. Після цього процесу вміст декстрану, який визначають за допомогою оптичного обертання (α_D^{20} -200), становить 1976кг, а кількість відновного цукру, який визначають за допомогою реактиву Сомогія, становить 36,8%.

Здатність до відновлення зменшують шляхом обробки боргідромом натрію. Для цього до 1976кг декстрану додають 57кг боргідриду натрію при основному pH. Після обробки боргідромом натрію здатність до відновлення становить 1,5%. Після цього розчин нейтралізують до pH<7,0, а потім деіонізують. Середні молекулярні маси та розподіл молекулярної маси визначають методом хроматографії.

Хроматографія також показує, що вищевказані умови, а саме, що 90%мас. має молекулярну масу, меншу за 2700 дальтонів, а середньомасова молекулярна маса (Мм) 10% фракції декстрану, що мають найбільшу молекулярну масу, становить менше ніж 3200 дальтонів, виконані.

Зв'язовано, що Мм становить 1217, а Мч - 845 дальтонів. Кількість декстрану, яку одержали після деіонізації становить 1320кг, що було виявлено за допомогою оптичного обертання.

(ii) Синтез комплексу залізо-декстран

120кг декстрану, одержаного згідно в вищеприписаній методикою, у формі 18%-го розчину змішують з 150кг FeCl₃, 6H₂O.

До перемішаного розчину додають 93кг Na₂CO₃ у формі насиченого водного розчину, а після цього pH підвищують до 10,5, використовуючи 24 літри концентрованого водного NaOH (27%мас/об.).

Одержану таким чином суміш нагрівають вище 100°C, доки вона не перетвориться на чорний, темно-коричневий колоїдний розчин, який можна фільтрувати крізь фільтр з розмірами отворів 0,45мкм, після цього розчин охолоджують. Після охолодження розчин нейтралізують, використовуючи 12 літрів концентрованої соляної кислоти до pH 5,80, а потім розчин піддають очищенню за допомогою мембранних процесів, доки вміст хлориду в розчині не стане меншим за 0,68% в розрахунку на розчин, що містить 5%мас/об. заліза.

Якщо вміст хлориду в розчині є меншим за бажаний, для одержання ізотонічного розчину додають хлорид натрію, кінцевий рівень pH регулюють до рівня 5,6, а розчин піддають фільтрації крізь мембранний фільтр з розмірами отворів 0,45мкм (або - 0,2мкм).

Розчин висушують методом розпилення і одержують порошок декстран-залізо в готовій до про-

дажу на ринку формі, або придатний до подальшої переробки.

Як альтернатива висушуванню розпиленням, розчин можна також використовувати для безпосереднього одержання рідин для ін'єкцій з вмістом заліза, наприклад, 5%, як описано вище.

Коли порошок залізо-декстран використовують для одержання розчинів для ін'єкцій чи інфузії, порошок знову розчиняють у водному середовищі, перевіряють рН і при потребі регулюють, а одержаним розчином заповнюють ампули або флакони після стерилізації шляхом фільтрації.

Альтернативно, стерилізацію можна проводити шляхом обробки в автоклаві вже після заповнення розчином ампул чи флаконів.

Приклад 2

(i) Гідрування та гідроліз декстрану

Цю частину синтезу проводили, як описано на етапі (i) в Прикладі 1, за винятком того, що використовували 54кг боргідриду натрію, а здатність до відновлювання зменшували таким чином до 3%.

(ii) Синтез комплексу залізо-декстран

120кг декстрану, одержаного згідно в вищеописаній методикі, у формі 18%-го розчину змішують з 300кг $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

До перемішаного розчину додають 180кг Na_2CO_3 у формі насиченого водного розчину, а після цього рН підвищують до 11,5, використовуючи 38 літрів концентрованого водного NaOH (27%мас/об.).

Одержану таким чином суміш нагрівають вище 100°C , доки вона не перетвориться на чорний, темно-коричневий колоїдний розчин, який можна фільтрувати крізь фільтр з розмірами отворів 0,45мкм, після цього розчин охолоджують. Охолоджений розчин нейтралізують, використовуючи 25 літрів концентрованої соляної кислоти до рН 5,60, а потім розчин піддають очищенню за допомогою мембранних процесів, доки вміст хлориду в розчині не стане меншим за 1,1% в розрахунку на розчин, що містить 10% ас/об, заліза.

Після цього додають оксикислоту у формі 6кг лимонної кислоти, а рН регулюють до рівня вище 8,0, використовуючи NaOH , після чого розчин стабілізують, піднімаючи температуру вище 100°C протягом 60 хвилин.

Після рН регулюють до рівня 5,6 шляхом додавання концентрованої соляної кислоти. У випадку, якщо вміст хлориду в розчині є меншим за бажаний, його регулюють шляхом додавання NaCl .

Після цього розчин фільтрують крізь мембран-

ний фільтр з розмірами отворів 0,45мкм (або 0,2мкм).

Розчин висушують методом розпилення і приготування порошку декстран-залізо таким чином закінчується.

Цей порошок придатний для приготування рідкого препарату залізо-декстран, що містить приблизно 10%мас/об, заліза.

Приклад 3

(i) Гідрування та гідроліз декстрану

Цю частину синтезу синтезу проводили, як описано в Прикладі 2 вище.

(ii) Синтез комплексу залізо-декстран

80кг декстрану, одержаного згідно в вищеописаній методикі, у формі 10%-го розчину змішують з 400кг $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

До перемішаного розчину додають 232кг Na_2CO_3 у формі насиченого водного розчину, а після цього рН підвищують до 11,5, використовуючи 60 літрів концентрованого водного NaOH (27%мас/об.).

Вищевказану суміш нагрівають вище 100°C , доки вона не перетвориться на чорний, темно-коричневий колоїдний розчин, який можна фільтрувати крізь фільтр з розмірами отворів 0,45мкм, після цього розчин охолоджують. Охолоджений розчин нейтралізують, використовуючи 15 літрів концентрованої соляної кислоти до рН 5,60, а потім розчин піддають очищенню за допомогою мембранних процесів, доки вміст хлориду в розчині не стане меншим за 1,8% в розрахунку на розчин, що містить 20%мас/об, заліза.

Після цього додають оксикислоту, що складається з 8кг лимонної кислоти, рН регулюють до рівня вище 8,0, використовуючи NaOH , а розчин стабілізують, піднімаючи температуру вище 100°C протягом 60 хвилин. Після цього рН регулюють до рівня 5,6 шляхом додавання концентрованої соляної кислоти. У випадку, якщо вміст хлориду в розчині є меншим за бажаний, його регулюють шляхом додавання NaCl . Розчин фільтрують крізь мембранний фільтр з розмірами отворів 0,45мкм (або 0,2мкм). Розчин висушують методом розпилення і приготування порошку декстран-залізо таким чином закінчується. Цей порошок придатний для приготування рідкого препарату залізо-декстран, що містить приблизно 20%мас/об, заліза. У всіх трьох прикладах вихід порошку залізо-декстран становить вище 93% в розрахунку на залізо, яке використовували у процесі.